

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	HLA抗原提示系の動態がT細胞の抗ウイルス機能に与える影響の解析
Author(s)	上野, 貴将
Citation	
Issue date	2007-04
Type	Research Paper
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/3543">http://hdl.handle.net/2298/3543</a>
Right	

---

# HLA抗原提示系の動態がT細胞の 抗ウイルス機能に与える影響の解析

---

課題番号:17590419

平成17～18年度 科学研究費補助金  
基盤研究（C）研究成果報告書

研究代表者 上野貴将  
熊本大学 エイズ学研究センター

平成19年4月

## <研究の概要>

本研究では、HLA 抗原提示系がウイルス疾患制御に積極的に関わる役割と、そのシステムにウイルス因子が及ぼす影響の解明を目指した。ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) Nef に対する HLA-B35 拘束性のヒト細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 応答をモデルとして抗原の性質と CTL の抗ウイルス活性を解析した。まず、HLA テトラマーを作製して急性および慢性 HIV 感染者由来の末梢リンパ球を解析したところ、RY11 (RPQVPLRPMTY) と N 末端から 3 アミノ酸が欠落した VY8 (VPLRPMTY) ペプチドが主要な CTL 応答を構成していた。それぞれ 4 人の患者リンパ球から 10 個の CTL クローンを樹立してウイルス感染細胞に対する傷害活性を測定したところ、すべてのクローンで VY8 特異的 CTL の方が優れた抗ウイルス機能を示した。さらに慢性感染者の CTL 応答を詳しく解析したところ、HIV は Nef に Arg75->Thr という変異を獲得して RY11 特異的 CTL から逃避するが、ヒト免疫系は新たに変異型特異的 CTL を惹起させていた。しかしながら、変異型特異的 CTL は、細胞傷害活性やサイトカイン産生能は有するが、抗原刺激に対する増殖応答能を失っていた。したがって、病態進行とともに主要な CTL エピトープが VY8->RY11->TY11 とシフトするとともに、HIV に対する抗ウイルス機能は減弱化することが分かった。一方、各抗原ペプチドと HLA 分子との結合力を調べたところ、各ペプチドの結合力は TY11>RY11>VY8 であったため、HLA 分子に対して強い結合力を示す抗原が必ずしも優れた CTL 応答を与えるわけではないことが分かった。これらの結果から、CTL の抗ウイルス活性には、抗原ペプチドの性質が大きく影響することが明らかとなった。また、HIV 感染症の慢性期に顕著に観察される CTL の抗ウイルス機能低下は、CTL が認識する抗原が「優れた抗原」から「劣った抗原」にシフトしたことで強く関連すると考えられた。

<研究組織>

研究代表者 : 上野貴将 (熊本大学エイズ学研究センター 講師)

分担研究者 : 滝口雅文 (熊本大学エイズ学研究センター 教授)

<交付決定額(配分額)>

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	2,600,000	0	2,600,000
平成18年度	1,000,000	0	1,000,000
総計	3,600,000	0	3,600,000

## <研究発表>

### (1) 論文等

Takamasa Ueno, et. al., Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on the antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs. *The Journal of Immunology*, 178, 5513-5523, 2007

Takamasa Ueno, et. al., Cytotoxic T lymphocyte-mediated immune responses to HIV. *The Journal of AIDS Research*, 7(3), 155-160, 2005

上野貴将：「HLA アリル多型性と HIV 感染症」診断と治療 94(12), 121-124, 2006

### (2) 学会発表等

上野貴将ら：「HIV 特異的 CTL の抗ウイルス機能低下要因を探る」

第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006年11月30～12月2日

Takamasa Ueno, et. al.: Cytotoxic T lymphocyte (CTL) escape variants mount less effective HIV-specific CTL responses during a chronic HIV-1 infection.

第36回日本免疫学会学術集会、大阪国際会議場、2006年12月11日～13日

上野貴将ら：「HIV 特異的 CTL の抗ウイルス機能の低下：急性期から慢性期へ」

第54回日本ウイルス学会学術集会、名古屋国際会議場、2006年11月19日～21日

Takamasa Ueno: Antigenic shifts and a loss of antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs during a course of HIV infection. *The 7<sup>th</sup> Kumamoto AIDS Seminar*, Sep 21-22, 2006.

上野貴将ら：「抗 HIV 活性を喪失した HIV 特異的な細胞傷害性 T 細胞の解析」

第19回日本エイズ学会学術集会、熊本市国際交流会館、2005年12月1日～3日

上野貴将ら：「HIV の CTL エスケープ変異体に対する CTL の応答」

第53回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜、2005年11月20日～22日